

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-229997

(43) 公開日 平成5年(1993)9月7日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 229/12		8930-4H		
229/08		8930-4H		
235/12		7106-4H		
C 0 7 D 273/00				
// A 6 1 K 31/395	A E C	7252-4C		

審査請求 未請求 請求項の数4(全16頁)

(21) 出願番号	特願平4-194250	(71) 出願人	000005245 藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号
(22) 出願日	平成4年(1992)7月21日	(72) 発明者	西山 均 寝屋川市葛原新町13番1-317
(31) 優先権主張番号	特願平3-295294	(72) 発明者	大垣 勝 池田市緑丘2-2-10
(32) 優先日	平3(1991)8月23日	(74) 代理人	弁理士 ▲吉▼川 俊雄
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

(54) 【発明の名称】 デブシペプチド誘導体の製造法

(57) 【要約】

【構成】一般式 (II') で示される化合物またはその反応性誘導体またはそれらの塩を塩基の存在下反応させて一般式 (I) で示される化合物またはその塩を得ることを特徴とするデブシペプチド誘導体の製造法。

【効果】安価にしかも高収率でデブシペプチド誘導体を得られるので、デブシペプチド誘導体の工業的製造法として有用である。

(2)

特開平5-229997

1

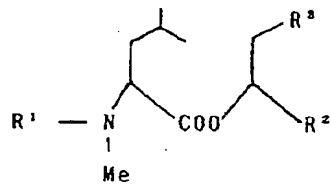
2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式：

*【化1】

*



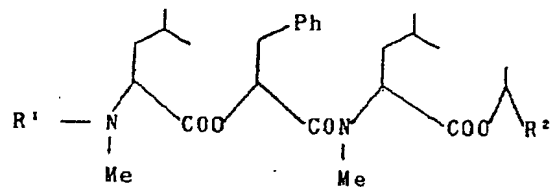
(IV)

〔式中、R¹ は水素またはアミノ保護基、R² はカルボキシル基または保護されたカルボキシル基、R³ は水素またはフェニル基を意味する〕で示される化合物またはその塩。

※塩。

【請求項2】 一般式：

【化2】



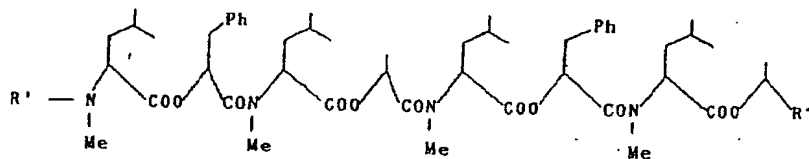
(III)

〔式中、R¹ は水素またはアミノ保護基、R² はカルボキシル基または保護されたカルボキシル基を意味する〕で示される化合物またはその塩。

★【請求項3】 一般式：

【化3】

★



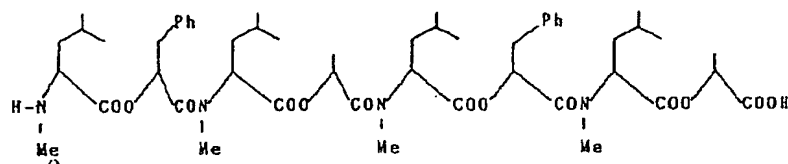
(II)

〔式中、R¹ は水素またはアミノ保護基、R² はカルボキシル基、R³ はカルボキシル基、保護されたカルボキシル基または活性化されたカルボキシル基を意味する〕で示される化合物またはその塩。

☆塩。

【請求項4】 一般式：

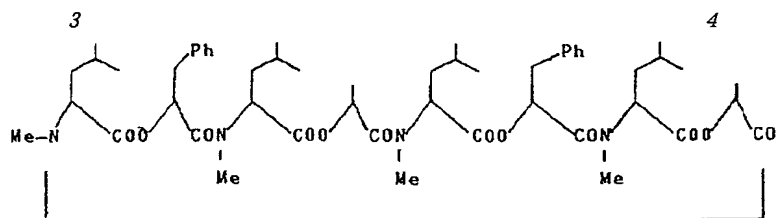
【化4】



(II')

で示される化合物またはその反応性誘導体またはそれらの塩を塩基の存在下に反応させて一般式：

【化5】



(1)

で示される化合物またはその塩を得ることを特徴とする
デブシペプチド誘導体の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】この発明は駆虫活性を有するデブシペプチド誘導体の新規な製造法およびこのようなデブシペプチド誘導体を合成する新規中間体に関するものである。

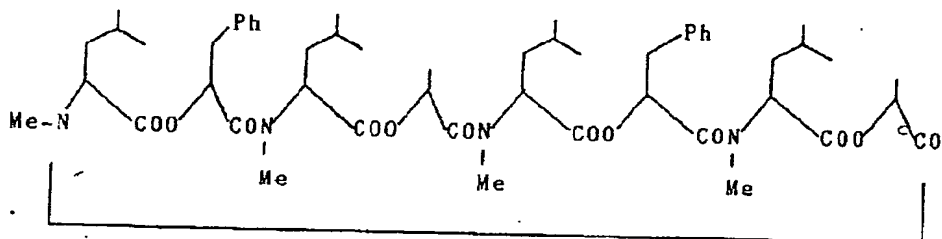
【0002】

*【従来の技術】この発明のデブシペプチド誘導体の製造法として微生物を用いる方法が特開平3-35796号公報に記載されている。

【0003】

【課題を解決するための手段】この発明の目的化合物であるデブシペプチド誘導体(I)は次の一般式で表すことができる。

【化6】



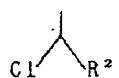
(I)

この発明によれば、目的化合物であるデブシペプチド誘導体(I)は下記の方法で製造できる。下記製造法においては以下の点を指摘しておく。すなわち、D体、L体およびDL体のいずれの場合もこの発明の範囲内に含ま

れる。しかし、下記の製造法の説明においては便宜上、特定のD体、L体の場合について説明する。

【0004】

【化7】

製造法 1

(VI a)

もしくはその反応性等価体 またはその塩

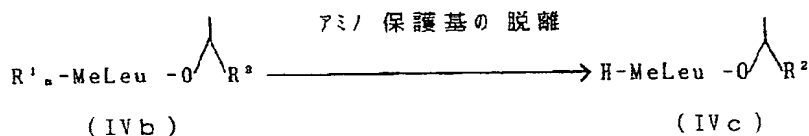


(V a)

(IV a)

またはその塩

またはその塩

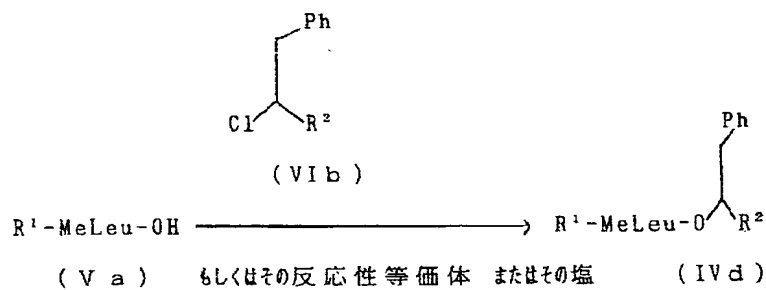
製造法 2

(IV b)

(IV c)

またはその塩

またはその塩

製造法 3

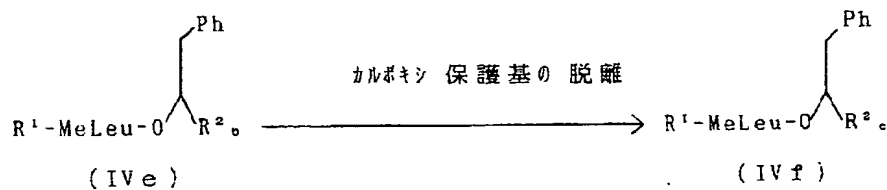
(V a)

もしくはその反応性等価体 またはその塩

(IV d)

(IV d) またはその塩

またはその塩

製造法 4

(IV e)

(IV f)

またはその塩

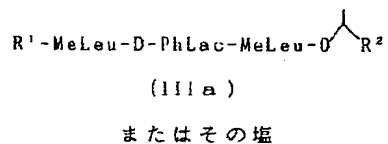
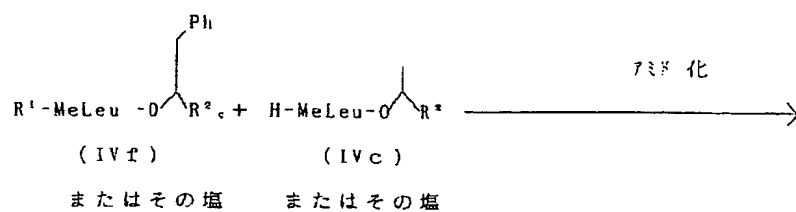
またはその塩

[0005]

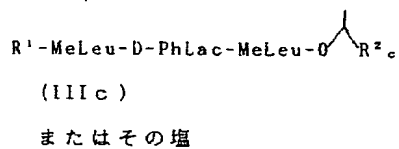
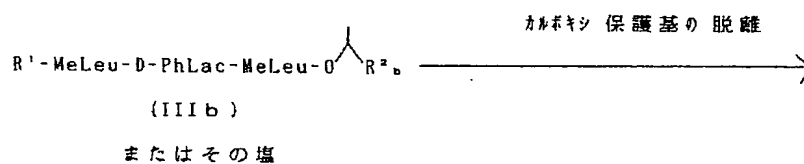
[化8]

7
製造法5

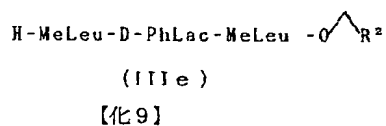
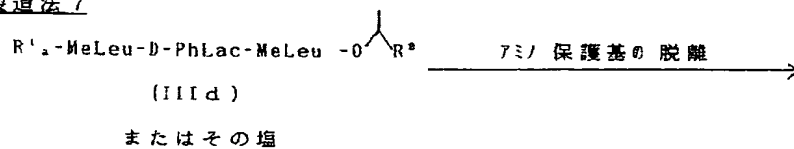
8



製造法6

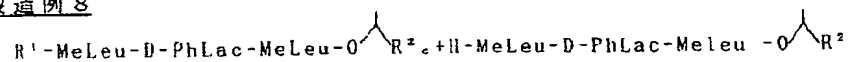


製造法7



【0006】

製造例 8



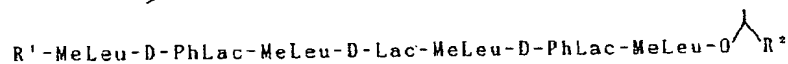
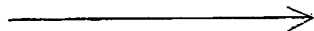
(IIIc)

(IIIe)

またはその塩

またはその塩

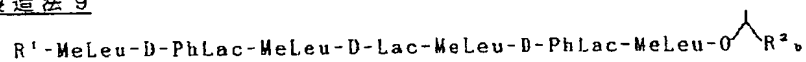
アミド化



(IIa)

またはその塩

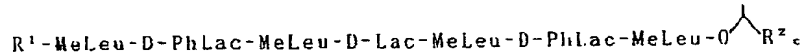
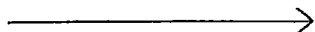
製造法 9



(IIb)

またはその塩

カルボキシ保護基の脱離



(IIc)

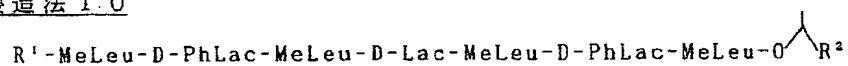
またはその塩

【0007】

30 【化10】

11

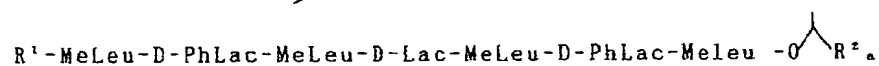
12

製造法 1.0

(IIa)

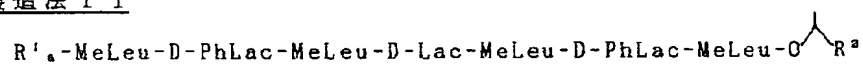
またはその塩

活性エステル化



(II d)

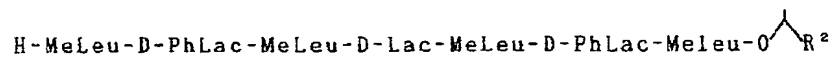
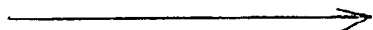
またはその塩

製造法 1.1

(II e)

またはその塩

アミノ保護基の脱離



(II f)

またはその塩

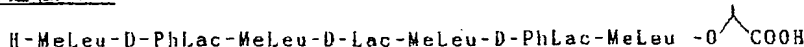
【0008】

【化11】

13

14

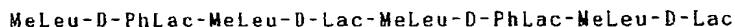
製造法 1.2



(IIg)

またはそのカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩

環化反応



(I)

またはその塩

【0009】(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ前と同じ意味であり、 R^1 はアミノ保護基、 R^2 は活性化されたカルボキシ基、 R^3 は保護されたカルボキシ基、 R^4 はカルボキシ基を意味する)。

【0010】この明細書を通じてアミノ酸、ペプチド、保護基、縮合剤等は、この技術分野においては普通に使用されるIUPAC-IUB (生化学命名法委員会) による略号によって示すことにする。さらにまた特に指示がなければ、アミノ酸およびそれらの残基がそのような略号によって示される場合には、L型配置の化合物および残基を意味し、D型配置の化合物および残基はD-なる記載によって示される。D- α -ヒドロキシプロピオン酸(D-乳酸)はD-Lacと略号で示し、D- α -ヒドロキシ- β -フェニルプロピオン酸(D- β -フェニル乳酸)はD-PhLacと略号で示すことになる。

【0011】化合物(I)、(II)、(III)、(IV)および(V)の好適な塩類は、慣用の無毒性の塩すなわち各種塩基との塩ならびに酸付加塩を挙げることができる。より具体的には、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩等)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩等)、アンモニウム塩のような無機塩基との塩、有機アミン塩(例えば、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等)のような有機塩基との塩、無機酸付加塩(例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等)、有機カルボン酸付加塩または有機スルホン酸付加塩(例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等)、塩基性アミノ酸または酸性アミノ酸との塩(例えば、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等)等が挙げられ

20

30

40

50

る。製造法で使用する原料化合物(II)、(III)および(IV)は新規であり、例えば、下記の製造例に示す方法または慣用の方法によって製造することができる。この明細書の以上の記載および以下の記載において、この発明の範囲内に包含される種々の定義の適切な例と説明とを以下詳細に説明する。「低級」とは特に指示がなければ炭素原子1~6個、好ましくは1~4個の範囲を意味する。好適な「保護されたカルボキシ基」としては、「エステル化されたカルボキシ基」が下記のものであるようなエステル化されたカルボキシ基が挙げられる。エステル化されたカルボキシ基のエステル部分の好適な例としては、適当な置換基を少なくとも1個を有していてもよい低級アルキルエステルが挙げられる。その例として、例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、第三級ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステル等の低級アルキルエステル；例えばアセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル、バレリルオキシメチルエステル、ピパロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル等の低級アルカノイルオキシ低級アルキルエステル；例えば2-ヨードエチルエステル、2, 2, 2-トリクロロエチルエステル、等のモノ(またはジまたはトリ)ハロ(低級)アルキルエステル；例えばビニルエステル、アリルエステル、等の低級アルケニルエステル；例えばベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェネチルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス(メトキシフェニル)メチルエステル、3, 4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3, 5-ジ第三級ブチルベンジルエステル等の適当な置換基を少なくとも1個を有していてもよいアル(低級)アルキルエステル等のような

ものが挙げられる。

【0012】保護されたカルボキシにおける保護基には、アミノ酸及びペプチド化学の分野で通常使用されるようなカルボキシ基を一時的に保護する目的で用いられる保護基が含まれる。好適な「アミノ保護基」としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、ヘキサノイル等の低級アルカノイル基、例えばクロロアセチル、ブromoアセチル、ジクロロアセチル、トリフルオロアセチル等のモノ（もしくはジもしくはトリ）ハロ（低級）アルカノイル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル、第三級ベンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、例えばベンゾイル、トルロイル、ナフトイル等のアロイル基、例えばフェニルアセチル、フェニルプロピオニル等のアル（低級）アルカノイル基、例えばフェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等のアリールオキシカルボニル基、例えばフェノキシプロピオニル等のアリールオキシ（低級）アルカノイル基、例えばフェニルグリオキシロイル、ナフチルグリオキシロイル等のアリールグリオキシロイル基、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル等の、適当な置換基を有してもよいアル（低級）アルコキシカルボニル基、等のアシル基、例えばベンジリデン、ヒドロキシベンジリデン等の置換されたまたは非置換アル（低級）アルキリデン基、例えばベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、トリチル等のモノ（またはジまたはトリ）フェニル（低級）アルキル基のようなアル（低級）アルキル基等が挙げられる。

【0013】上記アミノ保護基にはアミノ酸やペプチド化学の分野でよく使用されるアミノ基を一時的に保護する作用をもつ保護基が含まれる。好適な「カルボキシ基におけるその反応性誘導体」としては、後述の記載を参照することができる。好適な「活性化されたカルボキシ基」としては後述のカルボキシ基における反応性誘導体と同様のものが挙げられる。この発明の目的化合物(I)の製造法を以下詳細に説明する。

【0014】製造法1

化合物(IVa)またはその塩は、化合物(Va)またはその塩を化合物(VIa)またはその反応性等価体と反応させることにより製造することができる。この反応は、塩基の存在下に行うことが好ましい。好適な塩基としては、例えばナトリウム、カリウム、セシウム等のアルカリ金属、例えばマグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属、それらの水酸化物または炭酸塩または炭酸水素塩、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン等のトリアルキルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2.

2] オクタン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン等のような無機塩基および有機塩基が挙げられる。この反応は1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の後述の製造法5に記載した慣用の縮合剤の存在下に行うことができる。反応性等価体としては、例えばアルコール、スルホン酸エステル、硫酸エステル、ジアゾ化合物等が挙げられる。反応は、通常、水、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロルメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドのような溶媒中またはそれらの混合物中、その他反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。液状の塩基または酸も溶媒として使用することができる。反応温度は特に限定されないが、通常、冷却下ないし加温下に反応が行われる。

【0015】製造法2

化合物(IVc)またはその塩は、化合物(IVb)またはその塩をアミノ保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。この反応は、加水分解、還元等のような常法にしたがって行われる。加水分解は塩基、酸（ルイス酸も含む）の存在下に行うのが好ましい。好適な塩基としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、例えばマグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属、それらの水酸化物または炭酸塩または炭酸水素塩、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン等のトリアルキルアミン、ピコリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン等のような無機塩基および有機塩基が挙げられる。

【0016】好適な酸としては、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸および例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、塩化水素、臭化水素等の無機酸が挙げられる。例えばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等のトリハロ酢酸等のような酸を使用する脱離は、例えばアニソール、フェノール等の陽イオン捕捉剤の存在下に行うのが好ましい。反応は、通常、水、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、塩化メチレンのような溶媒中またはそれらの混合物中、その他反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。液状の塩基または酸も溶媒として使用することができる。反応温度は特に限定されないが、通常、冷却下ないし加温下に反応が行われる。この脱離反応に適用され得る還元法としては化学的還元および接触還元が挙げられる。化学的還元を使用される好適な還元剤は、例えばスズ、亜鉛、鉄等の金属または例えば塩化クロム、酢酸クロム等の金属化合物と、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸等の有機酸または無機酸との組合せである。接触還元を使用さ

れる好適な触媒は、例えば白金板、白金海綿、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線等の白金触媒、例えばパラジウム海綿、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム-炭素、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウム等のパラジウム触媒、例えば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケル等のニッケル触媒、例えば還元コバルト、ラネーコバルト等のコバルト触媒、例えば還元鉄、ラネー鉄等の鉄触媒、例えば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅等の銅触媒等のような常用のものである。還元は通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、N, N-ジメチルホルムアミドのような反応に悪影響を及ぼさない溶媒中またはそれらの混合物中で行われる。更に、化学的還元を使用される上記酸が液体である場合にはそれらも溶媒として使用することができる。更に、接触還元を使用される好適な溶媒としては、上記溶媒のほか、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のような慣用の溶媒またはそれらの混合物が挙げられる。反応温度は特に限定されないが、通常、冷却下ないし加温下に反応*

*が行われる。

【0017】製造法3

化合物(IVd)またはその塩は、化合物(Va)もしくは反応性等価体またはその塩を化合物(VIb)と反応させることにより製造することができる。この反応は実質的に製造法1と同様にして行われる。したがってこの反応の条件は製造法1を参照すべきである。

【0018】製造法4

化合物(IVf)またはその塩は、化合物(IVe)またはその塩をカルボキシ保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。この反応は実質的に製造法2と同様にして行われる。したがってこの反応の条件は製造法2を参照すべきである。

【0019】製造法5

化合物(IIIa)またはその塩は、化合物(IVf)またはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩を、化合物(IVc)またはアミノ基におけるその反応性誘導体またはその塩と反応させることにより製造することができる。

Me

|

この反応は、カルボキシ基をアミド結合(—CON—)に変える常法により行

うことができる。化合物(IVd)のカルボキシ基における反応性誘導体としては酸ハロゲン化物、酸無水物、活性化アミド、活性化エステル等が挙げられる。反応性誘導体の好適な例としては、酸塩化物；酸アジ化物；例えばジアルキルりん酸、フェニルりん酸、ジフェニルりん酸、ジベンジルりん酸、ハロゲン化りん酸等の置換されたりん酸、ジアルキル亜りん酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、例えばメタンスルホン酸等のスルホン酸、例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバリン酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、2-エチル酪酸、トリクロロ酢酸等の脂肪族カルボン酸または例えば安息香酸等の芳香族カルボン酸のような酸との混合酸無水物；対称酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはテトラゾールとの活性化アミド；または例えばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチル〔(CH₃)₂N⁺=CH—〕エステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレシルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステル等の活性化エステル、または例えばN, N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシニミド、

30

40

50

N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシ化合物とのエステル等が挙げられる。これらの反応性誘導体は、使用すべき化合物(IVd)の種類に応じてそれらの中から任意に選択することができる。

【0020】アミノ基における好適な反応性誘導体としては、化合物(IVe)とアルデヒド、ケトンのようなカルボニル化合物との反応によって生成するシッフの塩基型イミノ基またはそのエナミン型互変異性体；化合物(IVe)とビス(トリメチルシリル)アセトアミド、モノ(トリメチルシリル)アセトアミド；ビス(トリメチルシリル)尿素等のようなシリル化合物との反応によって生成するシリル誘導体；化合物(IVe)と三塩化磷、ホスゲンとの反応によって生成する誘導体が挙げられる。反応は、通常、水、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの慣用の溶媒中で行われる。これらの慣用の溶媒は水との混合物として使用してもよい。この反応において化合物(IVd)を遊離酸の形またはその塩の形で使用する場合には、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド；N, N'-ジエチルカルボジイミド、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド；N-エチル-N'-(3-ジメチ

ルアミノプロピル) カルボジイミド; N, N'-カルボニルビス-(2-メチルイミダゾール); ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン; ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン; N, N'-ビス(2-オキソ-3-オキサゾジニル) フォスフォロジアミジン酸クロリド; エトキシアセチレン; 1-アルコキシ-1-クロロエチレン; 亜りん酸トリアルキル; ポリりん酸エチル; ポリりん酸イソプロピル; オキシ塩化りん(塩化ホスホリル); 三塩化りん; 塩化チオニル; 塩化オキサリル; 例えばクロロギ酸エチル、クロロギ酸イソプロピル等のハロギ酸低級アルキル; トリフェニルホスフィン; 2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサゾリウム塩; 2-エチル-5-(m-スルホフェニル) イソオキサゾリウムヒドロキシド・分子内塩; 1-(p-クロロベンゼン)スルホニルオキシ-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール; N, N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、オキシ塩化りん等との反応によって調整されるいわゆるビルスマイヤー試薬のような慣用の縮合剤の存在下に反応を行うのが好ましい。

【0021】反応はまたアルカリ金属炭酸水素塩、トリ(低級)アルキルアミン、ピリジン、N-(低級)アルキルモルホリン、N, N-ジ(低級)アルキルベンジルアミン等のような無機塩基または有機塩基の存在下に行ってもよい。反応温度は特に限定されないが、通常、冷却下ないし加温下に反応が行われる。

【0022】製造法6

化合物(IIIc)またはその塩は、化合物(IIIb)またはその塩をカルボキシ保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。この反応は実質的に製造法2と同様にして行われる。したがってこの反応の条件は製造法2を参照すべきである。

【0023】製造法7

化合物(IIIe)またはその塩は、化合物(IIId)またはその塩をアミノ保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。この反応は実質的に製造法2と同様にして行われる。したがってこの反応の条件は製造法2を参照すべきである。

【0024】製造法8

化合物(IIa)またはその塩は、化合物(IIIc)またはその塩を、化合物(IIIe)またはアミノ基におけるその反応性誘導体またはその塩と反応させることにより製造することができる。この反応は実質的に製造法5と同様にして行われる。したがってこの反応の条件は製造法5を参照すべきである。

【0025】製造法9

化合物(IIc)またはその塩は、化合物(IIb)またはその塩をカルボキシ保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。この反応は実質的に製造法

2と同様にして行われる。したがってこの反応の条件は製造法2を参照すべきである。

【0026】製造法10 化合物(IIId)またはその塩は、化合物(IIa)またはその塩のカルボキシ基を活性化化する反応に付することにより製造することができる。この反応については、後述の実施例10の反応を参照することができる。

【0027】製造法11

化合物(IIIf)またはその塩は、化合物(IIe)またはその塩をアミノ保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。この反応は実質的に製造法2と同様にして行われる。したがってこの反応の条件は製造法2を参照すべきである。

【0028】製造例12

化合物(I)またはその塩は、化合物(IIIg)またはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩を塩基の存在下環化反応に付すことにより製造することができる。この反応は、通常の環状ペプチド合成法、たとえば混合酸無水物法、活性エステル法、カルボジイミド法などによって実施することができる。この反応において化合物(IIId)を遊離酸の形またはその塩の形で使用する場合には慣用の縮合剤の存在下に行われる。反応は、通常、アルコール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルムのような慣用の溶媒をはじめとして反応に悪影響を及ぼさないその他の溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されず、通常冷却下ないし加温下の範囲で、反応は行われる。

【0029】次にこの発明の実施例を示す。

30 実施例1

Boc-MeLeu-OH (2.45 g) のメタノール (30 ml) 、水 (10 ml) の溶液に 20% 炭酸セシウム水溶液を加え pH 7.2 とした。溶媒を減圧下に留去し更にジメチルホルムアミド (10 ml) を加え溶媒を留去した。再度ジメチルホルムアミド (10 ml) で共沸をした。得られた残渣にジメチルホルムアミド (20 ml) 及び (S)- α -クロロプロピオン酸ベンジルエステル (2.38 g) を加え室温下 14 時間攪拌した。反応液に水 (100 ml) を加えエーテル (100 ml \times 1, 50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製しヘキサン、酢酸エチルの混液 (9:1 V/V) で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を留去し、Boc-MeLeu-D-Lac-OBzl (4.08 g) を透明な油状生成物として得た。

IR (ニト): 1742, 1694 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 ; δ): 0.90-0.96 (m, 6H), 1.44 (q, 9H), 1.40-1.76 (m, 6H), 2.73 (s) および 2.76 (s) (3H), 4.74 (dd) および 4.96 (d) (1H), 5.07-5.24 (m, 3H)

50 EI-MS 306 [M-Boc] $^{+}$

【0030】実施例2

Boc-MeLeu-D-Lac-OBzl (2.58g) のジクロルメタン溶液 (15ml) にトリフルオロ酢酸 (15ml) を氷冷下に加え1時間攪拌した。溶媒を留去後、水 (50ml) を加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えpH9にした。エーテル (50ml×3) で抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去しH-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.81g) を白色油状物として得た。

IR(ニト):1741cm⁻¹

NMR(CDCl₃; δ):0.89(d, 3H), 0.92(d, 3H), 1.45-1.55(m, 2H), 1.52(d, 3H), 1.6-1.8(m, 1H), 2.35(s, 3H), 3.27(t, 1H), 5.1-5.25(m, 3H), 7.3-7.4(m, 5H)

【0031】実施例3

(S)-α-クロロプロピオン酸ベンジルエステルの代わりに(S)-α-クロロ-β-フェニルプロピオン酸ベンジルエステル (2.62g) を用いた以外は実施例1と同様にしてBoc-MeLeu-D-PhLac-OBzl (2.58g) を透明な油状物として得た。

IR(ニト):1741, 1695cm⁻¹

NMR(CDCl₃; δ):0.89(d, 6H), 1.43(s) および 1.49(s) (9H), 1.4-1.6(m, 3H), 2.60(s) および 2.65(s) (3H), 3.0-3.3(m, 2H), 4.7-4.8(m) および 5.0-5.35(m) (4H), 7.2-7.45(m, 10H)

EI-MS 384[M-Boc]⁺

【0032】実施例4

Boc-MeLeu-D-PhLac-OBzl (1.29g) のメタノール (15ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (0.4g) を加え水素ガス雰囲気中大気圧下常温で1時間水素添加を行った。触媒を濾去し、溶媒を留去し、Boc-MeLeu-D-PhLac-OH (1.08g) を得た。

IR(ニト):1742, 1712, 1679cm⁻¹

NMR(CDCl₃; δ):0.89(d) および 0.90(d) (6H), 1.44(s, 9H), 1.45-1.7(m, 3H), 2.73(s) および 2.78(s) (3H), 3.12(dd, 1H), 3.27(dd, 1H), 4.5-4.6(m) および 4.7-4.8(m) (1H), 5.25-5.5(m, 1H), 7.2-7.3(m, 5H)

【0033】実施例5

Boc-MeLeu-D-PhLac-OH (1.08g)、H-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.02g)、ジクロルメタン (20ml) 及びトリエチルアミン (0.84ml) の混合液に氷冷下塩化ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン (0.77g) を加え、氷冷下5時間攪拌した。水 (50ml) を加え酢酸エチル (50ml×3) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサノール酢酸エチルの混合液 (4:1 V/V) で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を留去しBoc-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.78g) を油状生成物として得た。

IR(ニト):1740, 1697, 1664cm⁻¹

NMR(CDCl₃; δ):0.8-0.9(m, 12H), 1.41(s) および 1.47(s) (9H), 1.4-1.6(m, 9H), 2.77

(s, 3H), 2.80(s) および 2.88(s) (3H), 3.0-3.15(m, 2H), 4.6-5.5(m, 6H), 7.2-7.4(m, 10H)

FAB-MS 683[M+H]⁺

【0034】実施例6

Boc-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.82g) のメタノール (25ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (0.2g) を加え水素ガス雰囲気中大気圧下常温で1時間水素添加を行った。触媒を濾去し、溶媒を留去し、Boc-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.66g) を得た。

NMR(CDCl₃; δ):0.8-1.0(m, 12H), 1.46(s, 9H), 1.4-1.7(m, 9H), 2.73(s, 3H), 2.81(s) および 2.92(s) (3H), 3.0-3.3(m, 2H), 4.6-4.9(m, 1H), 5.1-5.4(m, 2H), 5.4-5.5(m) および 5.75-5.85(m) (1H), 7.2-7.3(m, 5H)

【0035】実施例7

Boc-MeLeu-D-Lac-OBzlの代わりにBoc-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.842g) を用いた以外は実施例2と同様にしてH-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.65g) を白色油状物として得た。

NMR(CDCl₃; δ):0.75-0.90(m, 12H), 1.1-1.4(m, 3H), 1.50(d, 3H), 1.4-1.8(m, 3H), 2.44(s, 3H), 2.92(m, 3H), 3.09(d, 2H), 3.23(t, 1H), 5.05-5.25(m, 3H), 5.33(dd, 1H), 5.52(t, 1H), 7.2-7.4(m, 10H)

【0036】実施例8

Boc-MeLeu-D-PhLac-OHの代わりにBoc-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-OH (624mg) を用いH-MeLeu-D-Lac-OBzlの代わりにH-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (589mg) を用いた以外は実施例5と同様にしてBoc-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.11g) を白色結晶として得た。

IR(ヌジ ョール):1738, 1691, 1662cm⁻¹

NMR(CDCl₃; δ):0.75-1.0(m, 24H), 1.05-1.8(m, 18H), 1.41(s) および 1.47(s) (9H), 2.65-3.2(m, 16H), 4.65-4.8(m) および 4.9-5.5(m) (10H)

FAB-MS 1157[M+H]⁺

[α]_D²⁵ -74.22(c0.99, MeOH)

【0037】実施例9

Boc-MeLeu-D-PhLac-OBzlの代わりにBoc-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (533mg) を用いた以外は実施例4と同様にしてBoc-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-OH (476.7mg) を白色結晶として得た。

IR(ヌジ ョール):1738, 1694, 1661cm⁻¹

NMR(CDCl₃; δ):0.8-1.0(m, 24H), 1.05-1.7(m, 18H), 2.6-3.2(m, 16H), 4.6-4.8(m), 4.9-5.0(m), 5.0-5.5(m) (7H), 5.73(t, 1H), 7.1-7.3(m, 10H)

[α]_D²⁵ -77.94°(c1.00 MeOH)

【0038】実施例10

Boc-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-OH (291mg)、ペンタフルオロフェノール

(60mg) のジクロルメタン (5ml) 溶液に氷冷下 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (73mg) を加え氷冷下 2 時間撹拌した。濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン-酢酸エチルの混合液 (3:7 V/V) で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を留去し Boc-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-OC₆F₅ (295.1mg) を得た。

NMR(CDCl₃; δ): 0.8-1.0(m, 24H), 1.1-1.8(m, 27H), 2.7-3.2(m, 16H), 4.6-4.8(m), 4.9-5.1(m) 対比 5.2-5.6(m) (8H), 7.2-7.3(m, 10H)

【0039】実施例 11

Boc-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-OC₆F₅ (285mg) の塩化メチレン (5ml) 溶液に氷冷下トリフルオロ酢酸 (2ml) を加え氷冷下 2 時 *

溶媒を留去し MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac

(168mg) を白色粉末として得た。

IR(KBr): 1742, 1665cm⁻¹

NMR(CDCl₃; δ): 0.72-1.01(m, 24H), 1.20-1.82(m, 12H), 2.75-2.83(m) 対比 3.06(s) (12H), 3.00-3.20(m, 4H), 4.45-4.55(m), 5.02-5.18(m) 対比 5.02-5.18(m) 対比 5.28-5.71(m) (8H), 7.20-7.40(m, 10H)

FAB-MS: 949[M+H]⁺

[α]_D²⁵: -106.13° (C 0.105 MeOH)

【0041】実施例 13

Boc-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-OH (99mg) のジクロルメタン溶液 (1ml) にトリフルオロ酢酸 (0.5ml) を氷冷下に加え 1 時間撹拌した。溶媒を減圧下に留去し、H-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-OH·CF₃COOH (124mg) を得た。

NMR(CDCl₃; δ): 0.70-1.10(m, 24H), 1.15-1.75(m, 18H), 2.70-3.20(m, 16H), 4.90-5.60(m, 8H), 7.20-7.40(m, 10H)

FAB-MS: 967[M+H]⁺

【0042】実施例 14

窒素雰囲気下 0℃ で、Boc-MeLeu-OH (2.45g), H-L-Lac-OBzl (1.80g) のジクロルメタン溶液に、ジメチルアミノピリジン (0.12g), 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (2.1g) を加え、そのまま 3 時間撹拌した。溶媒を減圧留去した後、水 (1000ml) を加え、酢酸エチル (100ml × 3) で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン-酢酸エチルの混合液 (3:1, V/V) で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を留去し、Boc-MeLeu-L-Lac-OBzl (3.7g) を得た。

NMR(CDCl₃; δ): 0.91(d, 6H), 1.44(s, 9H), 1.40-1.72(m, 6

* 間撹拌した。減圧下に溶媒を留去し、H-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-OC₆F₅·CF₃COOH の粗生成物 (350mg) を油状物として得た。

【0040】実施例 12

H-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-OC₆F₅·CF₃COOH (350mg) をジメチルホルムアミド 2ml に溶解し 90℃ に加温したピリジン (500ml) 中に 2.5 時間をかけて滴下した。この混合物を 90℃ で 15.5 時間撹拌した。溶媒を減圧下に留去した後、残渣に水 (50ml) を加え、エーテル (50ml × 2) で抽出した。抽出液を 0.01N 塩酸水、5% 炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し酢酸エチルヘキサンの混液 (1:1 V/V) で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の

H), 2.76(s) 対比 2.77(s) (3H), 4.65(dd) 対比 4.89(dd) (1H), 5.07-5.25(m, 3H), 7.35-7.45(m, 5H)

【0043】実施例 15

H-L-Lac-OBzl の代わりに H-L-PhLac-OBzl (2.56g) を用いた以外は実施例 14 と同様にして、Boc-MeLeu-L-PhLac-OBzl (4.54g) を得た。

NMR(CDCl₃; δ): 0.89(d, 6H), 1.40(s) 対比 1.49(s) (9H), 1.40-1.68(m, 3H), 2.60(s, 3H), 3.02-3.25(m, 2H), 4.60-4.67(m) 対比 4.88-4.96(m) (1H), 5.08-5.29(m, 3H), 7.14-7.40(m, 10H)

【0044】実施例 16

Boc-MeLeu-D-Lac-OBzl の代わりに Boc-MeLeu-L-Lac-OBzl (3.7g) を用いた以外は実施例 2 と同様にして、H-MeLeu-L-Lac-OBzl (2.6g) を得た。

NMR(CDCl₃; δ): 0.88(d, 3H), 0.92(d, 3H), 1.92-1.54(m, 2H), 1.48(d, 3H), 1.65-1.85(m, 1H), 2.37(s, 3H), 3.23(dd, 1H), 5.11-5.26(m, 3H), 7.26-7.40(m, 5H)

【0045】実施例 17

Boc-MeLeu-D-PhLac-OBzl の代わりに Boc-MeLeu-L-PhLac-OBzl (4.54g) を用いた以外は実施例 4 と同様にして、Boc-MeLeu-L-PhLac-OH (3.56g) を得た。

NMR(CDCl₃; δ): 0.89-0.94(m, 6H), 1.42(s) 対比 1.46(s) (9H), 1.42-1.66(m, 3H), 2.61(s, 3H), 3.16-3.31(m, 2H), 4.62-4.70(m) 対比 4.78-4.86(m) (1H), 5.05-5.35(m, 2H), 7.22-7.35(m, 5H)

【0046】実施例 18

Boc-MeLeu-D-PhLac-OH の代わりに Boc-MeLeu-L-PhLac-OH (3.5g), H-MeLeu-D-Lac-OBzl の代わりに H-MeLeu-L-Lac-OBzl (2.6g) を用いた以外は実施例 5 と同様にして Boc-MeLeu-L-PhLac-MeLeu-L-Lac-OBzl (4.55g) を得た。

NMR(CDCl₃; δ): 0.80-0.95(m, 12H), 1.42(s) 対比 1.45

25

(s)(9H), 1.48(d, 3H), 1.40-1.80(m, 6H), 2.64(s, 3H), 2.85
(s) 対比 2.91(s)(3H), 3.07(s, 1H), 3.10(s, 1H), 4.62-4.
50(m) 対比 4.87-4.95(m)(1H), 5.07-5.42(m, H), 7.20-7.
36(m, 10H)

【0047】

26

【発明の効果】この発明によれば、安価にしかも高収率
でデブシペプシド誘導体が得られるので、デブシペプシ
ド誘導体の工業的製造法として有用である。デブシペプ
シド誘導体の製造法に有用な新規中間体が得られる。

【手続補正書】

【提出日】平成4年8月7日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

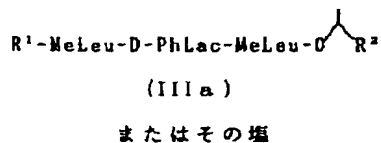
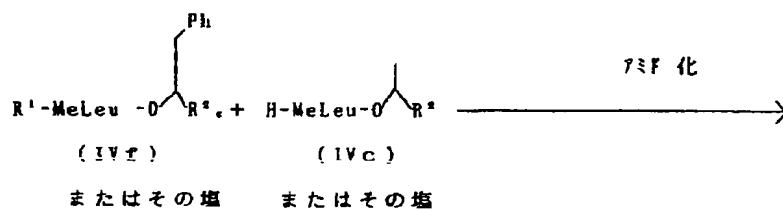
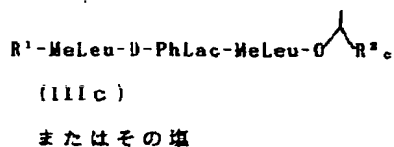
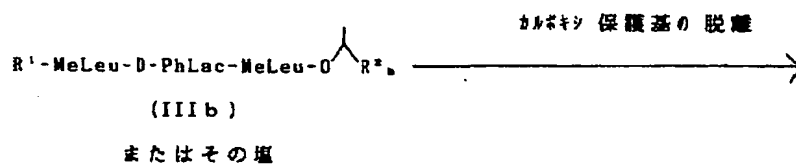
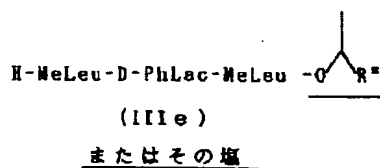
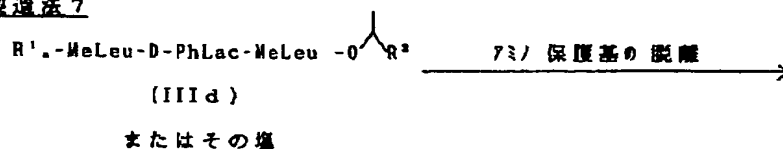
【補正対象項目名】0004

【補正方法】変更

【補正内容】

【0004】

【化7】

製造法5製造法6製造法7

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正内容】

【0017】製造法3

化合物(IVd)またはその塩は、化合物(Va)またはその塩を化合物(VIb)もしくは反応性等価体またはその塩と反応させることにより製造することができる。この反応は実質的に製造法1と同様に行われる。したがってこの反応の条件は製造法1を参照すべきである。



(19)

(11) Publication number:

Generated Document.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(21) Application number: **04194250**

(51) Intl. Cl.: **C07C229/12** C07C229/08
C07D273/00

(22) Application date: **21.07.92**

(30) Priority:	23.08.91 JP 03295294	(71) Applicant: FUJISAWA PHARM LTD
(43) Date of application publication:	07.09.93	(72) Inventor: NISHIYAMA HITOSHI OGAKI MASARU
(84) Designated contracting states:		(74) Representative:

(54) PRODUCTION OF DEPSIPEPTIDE DERIVATIVE

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a depsipeptide derivative having anthelmintic action at a low cost in high yield by carrying out the polycondensation of a condensation product of an amino acid and an α -chloropropionic acid ester and subjecting the product to intramolecular condensation reaction in the presence of a base.

CONSTITUTION: A compound of the formula BocMeLeu-OH (Boc is t-butyloxycarbonyl; Me is methyl) is made to react with (S)- α -chloropropionic acid benzyl ester and (S)-chloro- β -phenylpropionic acid benzyl ester to obtain two kinds of compounds expressed by formula I [R1 is H or amino-protecting group; R2 is (protected) carboxy; R3 is H or phenyl]. After removing the amino-protecting group of one of the two compounds and the carboxyl-protecting group of the other compound, both compounds are condensed with each other to form a

THIS PAGE BLANK (USPTO)